

## Меланома уретры

Я.В. Гриднева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

### *Urethral melanoma*

*Ya. V. Gridneva*

*Urethral melanoma is a rare malignancy that has a poor prognosis. The paper presents the data available in the worldwide literature on urethral melanoma and analyzes the specific features of the disease occurring in males and females. It also describes clinical cases of malignant melanoma of the urethra in one woman and two men treated at the Russian Cancer Research Center.*

Меланома уретры — злокачественная опухоль мочеиспускательного канала, которая встречается крайне редко, поэтому в течение многих лет в литературе были представлены либо описания отдельных клинических случаев [1—8], либо единичные ретроспективные обобщения [11—15] разрозненных наблюдений [9, 10]. Встречаются описания метастаза меланомы в уретру [11] и синхронной злокачественной меланомы уретры с переходно-клеточным раком мочевого пузыря [12]. За редким исключением [7,13,14] практически все авторы отмечают плохой прогноз заболевания [3, 9,15—17 и др.].

Мы приводим обзор данных литературы, касающихся меланомы уретры у женщин и мужчин, а также описания 3 клинических наблюдений РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

У женщин частота меланомы уретры составляет 0,2% всех меланом [13], или 0,4% опухолей мочеиспускательного канала [18]. По данным Tohyama H. и соавт. [19], в японской литературе сообщается только о 20 случаях первичной злокачественной меланомы у женщин. В отечественной литературе аналогичные публикации единичны [20]. Rikaniadis N. и соавт. [14] сообщают, что в течение 20 лет в Roswell Park Cancer Institute получили лечение 75 больных первичным раком уретры, из них только у 1 (1,3%) пациентки была злокачественная меланома.

У женщин прогноз меланомы уретры хуже по сравнению с таковым при меланоме вульвы и кожных формах болезни [21, 22]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, для меланомы мочеиспускательного канала характерны позднее появление клинических симптомов и, соответственно, поздняя диагностика заболевания, когда процесс достигает стадии T<sub>3</sub> и выше [9]. Во-вторых, в силу анатомических особенностей на уретре нередко выполняют неадекватные хирургические вмешательства, результатом которых является сохранение опухолевых клеток по краю резекции. В-третьих, злокачественная меланома уретры предрасположена к раннему метастазированию благодаря хорошей васкуляризации и большому числу лимфатических сосудов [23,24].

В исследовании DiMarco D. и соавт. [9] частота локального рецидива первичной меланомы уретры у женщин составила 64%, общая и опухолеспецифическая 3-летняя выживаемость — 27 и 38% соответственно. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 11 пациенток, наблюдавшихся в отделении урологии Mayo Clinic (Миннесота, США) с 1950 по 1999 г. с диагнозом злокачественная меланома уретры. Средний возраст больных составил 68 лет. У 7 женщин выполнено частичное удаление уретры, у 4 — радикальная экстирпация. У всех 11 больных опухоль локализовалась в дистальном отделе уретры, у 7 отмечено распространение процесса на влагалище (стадия T<sub>3</sub>), средняя глубина инвазии была 6,1 мм, средняя ширина опухоли — 2,0 см. Дополнительное послеоперационное лечение не проводилось. У 7 из 11 больных возникли рецидивы (у 6 — в течение года после операции), при этом в 5 случаях рецидивы наблюдались после частичной уретрэктомии.

Mukai M. и соавт. [25] приводят описание 72-летней больной, которой по поводу первичной злокачественной меланомы наружного отверстия уретры выполнено оперативное вмешательство в объеме уретрэктомии, вульвэктомии, удаления передней стенки влагалища, паховых лимфатических узлов с обеих сторон и цистостомии. Через 9 мес после операции выявлено прогрессирование заболевания. Arai K. и соавт. [3] сообщают о 65-летней больной с первичной злокачественной меланомой уретры диаметром 3 см, которой проведены радикальное удаление опухоли и адъювантная иммунотерапия β-интерфероном в комбинации с химиотерапией дакарбазином, нимустином и винкристином. Несмотря на лечение, через 6 мес появились метастазы в легкие, и через год после операции пациентка умерла от проявлений болезни. Периферические лимфатические узлы были интактными.

В то же время есть и более обнадеживающие сообщения. Так, 65-летняя больная злокачественной меланомой уретры и вульвы, которой проведена радикальная уретро- и вульвэктомия с двусторонней паховой лимфаденэктомией и последующей иммунотерапией α-интерфероном, живет без

признаков болезни в течение года [1]. Kim C.J. и соавт. [13] приводят описание 59-летней пациентки, которая 5 лет живет без признаков рецидива заболевания. По поводу первичной злокачественной меланомы уретры (стадия А) ей выполнены тотальная уретрэктомия, двусторонняя паховая лимфодиссекция, цистостомия и проведена адъювантная химиотерапия дакарбазином, винкристином, циклофосфамидом и  $\alpha$ -интерфероном. По мнению авторов, аналогичный объем хирургического вмешательства выполняется у таких больных на первом этапе лечения при отсутствии отдаленных метастазов, адъювантную терапию следует назначать сразу после операции.

Однако число больных меланомой уретры, переживших 5-летний срок, крайне мало [10, 13, 14]. Rikaniadis N. и соавт. [14] описывают 80-летнюю больную первичной злокачественной меланомой уретры, получившую консервативное лечение и прожившую более 7 лет.

Следует подчеркнуть, что дистальный отдел уретры, в частности наружное отверстие, является наиболее частой локализацией первичной злокачественной меланомы у женщин. Размеры образований различны. В исследовании Oliva E. и соавт. [10] они колебались от 0,8 до 6 см и в среднем составили 2,6 см. Girgin C. и соавт. [8] также наблюдали опухоль больших размеров — 5,6 см. По данным DiMarco D. и соавт. [9], средняя величина меланомы — 2,0 см. Большинство пациенток в этом исследовании предъявляли жалобы на гематурию и объемные образования в уретре, почти в 30% случаев продолжительность симптомов до установления диагноза варьировала от 3 до 12 мес. По клиническим признакам 73% опухолей были в стадии pT<sub>2</sub> или менее и ограничивались уретрой или периуретральными тканями, однако послеоперационная стадия в большинстве случаев 73% опухолей была выше — pT<sub>3</sub>.

Это наблюдение подтверждает, что с помощью частичной уретрэктомии не всегда возможен локальный контроль злокачественной меланомы уретры. По данным DiMarco D. и соавт. [9], частота рецидивов после такой операции составила 71% (5 из 7 пациенток), у 1 больной возникли также метастазы в легких. Смертность от проявлений болезни составила 80% (4 из 5 больных с рецидивами). Результаты других исследований аналогичны: частота рецидивов — от 40 до 100%, смертность приближается к 100% [10, 23].

Основной причиной рецидива злокачественной меланомы уретры после частичной уретрэктомии является неадекватная резекция опухоли. Для меланомы вульвы линия резекции должна проходить не менее чем в 2,5 см от края опухоли [21]. Соб-

люсти такую границу и сохранить адекватную длину уретры сложно, поэтому, возможно, следует отдать предпочтение передней экзентерации [26]. Такой подход применяют при опухолях, распространяющихся на шейку мочевого пузыря, однако возможность его использования зависит от локализации новообразования. В тех случаях, когда цистэктомия не показана, могут быть выполнены радикальная уретрэктомия с сохранением мочевого пузыря и наложение сухой стомы. Этот тип резекции включает в себя иссечение шейки мочевого пузыря, периуретральных тканей, передней стенки влагалища и малых половых губ, которое выполняется по мере необходимости для достижения онкологически адекватной резекции опухоли. Сухая стома может быть сформирована посредством аппендиковезикостомии или иллеовезикостомии для отведения мочи обходным путем [27].

Адъювантную терапию проводят и при других формах меланомы ввиду высокого риска смерти от проявлений заболевания [22, 28, 29]. Поскольку лучевая и химиотерапия у таких больных практически неэффективны, внимание исследователей сфокусировано на иммунотерапии  $\alpha$ -интерфероном [28, 29]. Однако окончательные выводы о его эффективности пока не сделаны.

Отдельного внимания заслуживает клинкопатологический анализ 15 случаев первичной меланомы уретры, проведенный Oliva E. и соавт. из Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital [10]. Это исследование включало 9 (60%) женщин и 6 (40%) мужчин в возрасте от 44 до 96 лет, средний возраст которых составил 73 года. У всех мужчин опухоль располагалась в дистальной уретре. У 8 женщин также был поражен дистальный отдел уретры, у большинства — наружное отверстие; еще у 1 пациентки поражение захватывало и дистальную, и проксимальную уретру. Размеры опухоли колебались от 0,8 до 6 см и в среднем составили 2,6 см, глубина инвазии варьировала от 2 до 17 мм. Один (6,7%) пациент умер во время операции, 9 (60%) скончались от проявлений заболевания через 13—56 мес после диагностики опухоли и начала лечения. У 1 (6,7%) пациента через 4 года после лечения развился локальный рецидив, через год он умер от сепсиса; еще 1 больной умер через 3 года после операции от разрыва аневризмы аорты, на аутопсии признаков меланомы не было. 3 больных на момент анализа были живы в течение 11; 23 мес и 7 лет после операции.

Oliva E. и соавт. [10] сообщают, что из 15 опухолей при гистологическом исследовании меланин был виден в 12, но «бросался в глаза» только в 6. Watanabe J. и соавт. [30] также описывают пациента с беспигментной меланомой, поражающей дистальный отдел уретры.



Рис. 1. Меланома уретры у больной Г.

Elisa A и соавт. [5] отмечают, что к 1994 г. в литературе имелись сообщения только о 45 больных мужского пола, страдавших меланомой уретры. Такие пациенты обычно предъявляют жалобы на уретроррагию, гематурию, дизурию, затрудненное мочеиспускание, увеличение паховых лимфатических узлов, меланурию. Одним из признаков меланомы уретры у мужчин считают пигментные пятна на головке полового члена и полагают, что при локализации меланомы в области наружного отверстия уретры или в ладьевидной ямке она первично исходит из головки полового члена [18].

Практически все исследователи подчеркивают высокую злокачественность меланомы уретры у мужчин [5,15,18,30]. Elisa A. и соавт. [5] описывают 77-летнего пациента с поражением дистального отдела уретры, который умер через 28 мес после диагностики заболевания от прогрессирования опухоли в виде локального рецидива и метастазов. Watanabe J. и соавт. [30] считают, что радикальным хирургическим вмешательством при злокачественной меланоме уретры у мужчин может считаться тотальная уретрэктомия. Что касается дополнительного лечения, то Kubo H. и соавт. [31] сообщают о 64-летнем пациенте, которому в связи первичной меланомой дистального отдела уретры проведены частичная уретрэктомия и адъювантная терапия  $\beta$ -интерфероном. Однако иммунотерапия осложнилась развитием острой почечной недостаточности.

Ниже приводим клинические наблюдения злокачественной меланомы уретры у 1 женщины и 2 мужчин, которым в различные годы проведе-

но лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

**Больная Г.**, 71 года, в феврале 1987 г. самостоятельно обнаружила образование в уретре. В том же месяце по месту жительства выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры и проведена дистанционная лучевая терапия (СОД 40 Гр, РОД 2 Гр). В июле 1988 г. диагностирован рецидив заболевания и в августе 1988 г. по месту жительства произведена повторная резекция уретры. В мае 1989 г. при контрольном обследовании выявлен второй рецидив опухоли. Больная обратилась в РОНЦ. При уретроскопии на задней стенке уретры обнаружены два плотных опухолевых образования серовато-синего цвета размером до 1,5 см, окруженные гиперемизированной слизистой (рис. 1). При УЗИ выявлено образование в нахо-

во-подвздошной области справа размером 2,5 см, заподозрен метастаз. Данных в пользу отдаленных метастазов не получено. В июне 1989 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры с ревизией подвздошных лимфатических узлов справа. Гистологическое исследование резецированного участка уретры: меланома с единичными клетками, содержащими пигмент; исследование удаленного лимфатического узла выявило его гиперплазию. В июне 1990 г. при обследовании констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания: на правой стенке влагалища обнаружена распадающаяся кровотокающая узловатая опухоль, инфильтрирующая наружный зев, темно-багрового цвета, размеры которой не превышали 3,5 см. Проведен курс химиотерапии дакарбазином 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно, в течение 5 дней. Несмотря на лечение, заболевание продолжало прогрессировать: опухоль распространилась на переднюю стенку влагалища, появились метастазы в подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон. В апреле 1991 г. больная умерла от прогрессирования опухоли (на фоне комбинированного лечения продолжительность жизни пациентки составила 4 года).

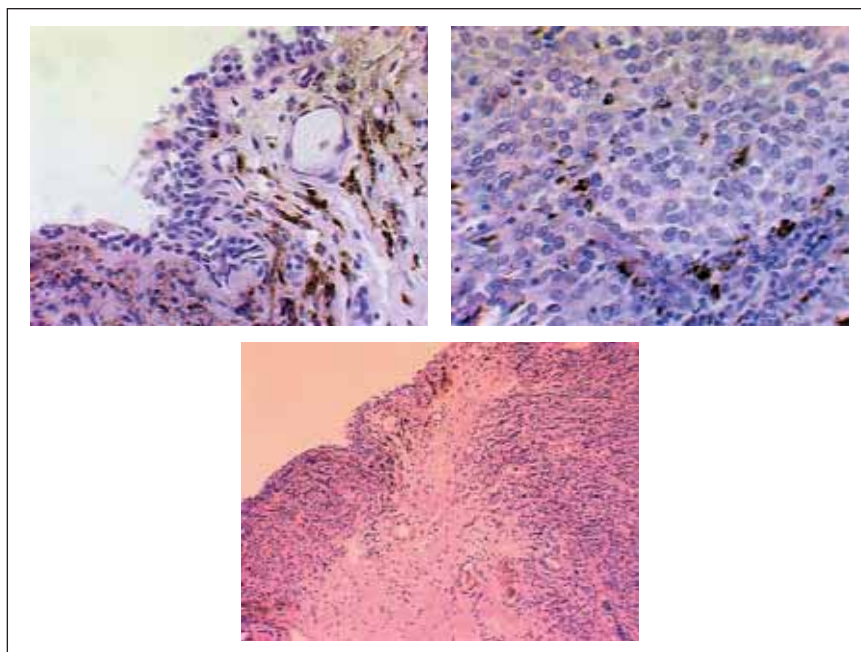
**Больной К.**, 56 лет, в течение примерно 1,5 лет отмечал кровянистые выделения из уретры. В ноябре 1981 г. при цистоскопии обнаружено солидное образование размерами до 3,0 см, располагавшееся на 10 см выше наружного отверстия уретры. Отдаленных метастазов не выявлено. В декабре 1981 г. проведены курс предоперационной лучевой терапии (СОД 20 Гр) и радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции уретры. При гистологическом исследовании — меланома (альвеолоподобные структуры). Поставлен диагноз: меланома уретры, стадия pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Последний раз мы наблюдали больного в 2000 г., признаков заболевания у него не было.



**Больной И.**, 62 лет, в марте 2000 г. обратил внимание на искривление струи мочи при мочеиспускании. При обследовании в РОНЦ при уретроскопии выявлена опухоль темного цвета в области наружного отверстия уретры размером до 0,8 см. При рентгенографии легких и УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов патологии не обнаружено. В апреле 2000 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры. При гистологическом исследовании диагностирована меланома, прорастающая до мышечного слоя уретры. Поставлен диагноз: злокачественная меланома наружного отверстия уретры, стадия  $pT_3N_0M_0$ . Проведено 2 курса адъювантной химиотерапии дакарбазином  $250 \text{ мг/м}^2$  1–5-й дни. В июле 2000 г. при контрольном УЗИ выявлено увеличение паховых лимфатических узлов справа до 2,0 см, при пункционной биопсии — метастазы меланомы. Патологии в других органах не обнаружено. В июле 2000 г. выполнена операция Дюкена справа. Гистологическое исследование подтвердило диагноз злокачественной меланомы (рис. 2). После операции проведен курс иммунотерапии интероном А в разовой дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю, в течение 6 мес. В 2003 г. диагностированы метастазы меланомы в паховых лимфатических узлах слева и в коже мошонки. В сентябре 2003 г. больной умер от прогрессирования заболевания.

Приведенные клинические наблюдения свидетельствуют об определенной связи стадии меланомы уретры и продолжительности жизни больных. В то же время следует подчеркнуть, что наилучшие результаты достигнуты при адекватном объеме хирургического вмешательства и проведении химио-, иммуно- и лучевой терапии. Так, продолжительность жизни больного И., у которого меланома уретры выявлена в стадии  $pT_3$ , составила 3,5 года. Учитывая злокачественность процесса, это можно считать определенным успехом комбинированного лечения. Пациент К., у которого заболевание диагностировано в стадии  $pT_1$ , получил комбинированное лечение в виде неоадъювантной лучевой терапии и радикально выполненной резекции уретры, прожил практически 9 лет без проявлений болезни, что уникально для меланомы уретры и может дополнить немногочисленную группу больных, продолжительность жизни которых составила 5–10 лет после лечения [10, 13, 14].

Таким образом, крайне редкая встречаемость меланомы уретры (порядка 0,2% всех меланом) и ее высокая злокачественность не поз-



**Рис. 2.** Гистологическая картина меланомы уретры у больного И. Окраска гематоксилином и эозином

воляют в настоящее время выработать стандартную тактику лечения пациентов. Значимыми факторами прогноза являются стадия заболевания, локализация, размеры опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов.

Основным методом лечения данной патологии, во многом определяющим дальнейшее течение болезни, а следовательно, и выживаемость, является агрессивное хирургическое вмешательство в объеме уретрэктомии с резекцией шейки мочевого пузыря и одномоментной пахово-подвздошной лимфодиссекцией. Эффективность химиолучевой терапии из-за малого числа больных точно не установлена. Однако результаты комбинированного лечения отдельных больных обнадеживают. На сегодняшний день применяются такие режимы, как дакарбазин  $250 \text{ мг/м}^2$  1,2,3-й дни, нидран  $1 \text{ мг/кг}$  в 1-й день, цисплатин  $80 \text{ мг/м}^2$  в 3-й день 2 курса с интервалом 5 нед с последующей оценкой эффекта, CVD (цисплатин  $20 \text{ мг/м}^2$  в/в 1–5-й дни, винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  внутривенно в 1,8,15-й дни, дакарбазин  $200 \text{ мг/м}^2$  на 2,4,6,9-й дни) 2 курса с интервалом 5 нед, комбинация полихимиотерапии и биопрепаратов (ИФН $\alpha 2b$  и ИЛ2) [28, 29]. В последнее время широко изучается активность таксанов, проводятся исследования возможности использования вакцинотерапии, генной и антиангиогенной терапии.

Целью дальнейших исследований будет определение критериев дифференцированного отбора больных для выбора вида лечения с учетом прогностических признаков.

## Литература

1. Alvarez K., Merchan G., Olmo C. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra. Report of a case *Actas Urol Esp.* — 2000; Jun;24(6):488—490.
2. Aragona F., Maio G., Piazza R., Salmaso R. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Int. Urol. Nephrol.* — 1995;27(1):107—111.
3. Arai K., Joko M., Kagebayashi Y. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1993; Feb;23(1):74—77.
4. Blaumeiser B., Tjalma W., Swaegers M. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Zentralbl. Gynakol.* — 2000;122(3):179—182.
5. Elisa A., Bannwart F., Maurer R., Ruedi P. Primary malignant melanoma of the male urethra. Case report and discussion of the literature. // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 1994; Oct 11;83(41): 1157—1160.
6. Garcia Riestra V., Fernandez Garcia M.L., Varela Salgado M. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Arch. Esp. Urol.* — 1995; May;48(4):403—405.
7. Gincherman Y., Weiss J., Elder D., Hamilton R. A unique case of long-term survival in a male patient with malignant melanoma of the distal urethra // *Cutis.* — 1996; Jan;57(1):44—46.
8. Girgin C., Tarhan H., Sezer A. et al. A large primary malignant melanoma of the female urethra // *Urol. Int.* — 1999;63(3):198—200.
9. DiMarco D., DiMarco C., Zincke H. et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171 (2). — P. 765—767.
10. Oliva E., Quinn T., Amin M. et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000; Jun;24(6):785—796.
11. Marti M., Oliva E., Sanchez M. et al. Melanoma metastatic to the female urethra. Report of a case // *Actas. Urol. Esp.* — 2002; Mar;26(3):231—234.
12. Ito K., Matsuo Y., Takahashi O. et al. Synchronous malignant melanoma of the male bulbar urethra and transitional cell carcinoma of the bladder // *BJU Int.* — 1999; Nov;84(7):877—878.
13. Kim C.J., Pak K., Hamaguchi A. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Cancer.* — 1993; Jan 15;71(2):448—451.
14. Rikaniadis N., Konstadoulakis M., Kymionis G. et al. Long-term survival of a female patient with primary malignant melanoma of the urethra // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1998; Dec;24(6):607—608.
15. Ornellas A., Khouri F., Campos F. et al. Cancer of the urethra in women: experience of the National Institute of Cancer of Brazil: 1992—1997 // *Prog. Urol.* — 1999; Apr; 9(2): 292—298.
16. Rashid A.M., Williams R.M., Horton L.W. Malignant melanoma of penis and male urethra. Is it a difficult tumor to diagnose? // *Urology.* — 1993; May; 41(5): 470—471.
17. Varo S., Bachiller B., Soto D. et al. Melanoma of the female urethra: a very infrequent tumor // *Actas. Urol. Esp.* — 1999; Feb;23(2):149—152.
18. Русаков В.И. Хирургия мочеиспускательного канала. — Ростов н/Д.: Феникс, 1998, 352 с.
19. Tsuchiya H., Hatano T., Ogawa Y. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Hinyokika Kyo.* — 1997; Aug;43(8):597—598.
20. Шмурун Р. Первичная злокачественная меланома уретры // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44. — № 3. — С. 354—355.
21. Podratz K., Gaffey T., Symmonds R. et al. Melanoma of the vulva: an update // *Gynecol. Oncol.* — 1983;16: 153.
22. Wagner J., Gordon M., Chuang T., Coleman J. Current therapy of cutaneous melanoma // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000; 105: 1774.
23. Nguyen A., Kavolius J., Russo P. et al. Primary genitourinary melanoma // *Urology.* — 2001; 57: 633.
24. Larsson K., Shaw H., Thompson J. et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney Melanoma Unit experience // *Aust. NZJ Surg.* — 1999; 69: 121.
25. Mukai M., Uemura M., Fukuhara S. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Hinyokika Kyo.* — 2003; Mar;49(3):157—160.
26. Geisler J., Look K., Moore D., Sutton G. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 mm of invasion // *Gynecol. Oncol.* — 1995; 59: 338.
27. Monti P., Lara R., Dutra M., de Carvalho J. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle // *Urology.* — 1997; 49: 112.
28. Molife R., Hancock B. Adjuvant therapy of malignant melanoma // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002; 44: 81.
29. Eggermont A. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined // *Eur. J. Cancer.* — 2001; 37: 2147.
30. Watanabe J., Yamamoto S., Souma T. et al. Primary malignant melanoma of the male urethra // *Int. J. Urol.* — 2000; Sep; 7(9):351—353.
31. Kubo H., Miyawaki I., Kawagoe M. et al. Primary malignant melanoma of the male urethra // *Int. J. Urol.* — 2002; May; 9(5):268—271.